

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 9/54, 31/58		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/08323 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. März 1995 (30.03.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/02531 (22) Internationales Anmeldedatum: 29. Juli 1994 (29.07.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 32 394.4 23. September 1993 (23.09.93) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. FALK PHARMA GMBH [DE/DE]; Leinenweberstrasse 5, D-79041 Freiburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRUBER, Peter [DE/CH]; Stallenrain 14, CH-4103 Bottmingen (CH). LACH, Hans-Joachim [DE/DE]; Wuhrmatten 24, D-79353 Bahlingen (DE). OTTERBECK, Norbert [DE/DE]; Schreibersbildstrasse 39, D-88662 Überlingen (DE). (74) Anwalt: WEISERT, Annekäte; Kraus, Weisert & Partner, Thomas-Wimmer-Ring 15, D-80539 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: BUDESONIDE PELLETS WITH A CONTROLLED RELEASE PATTERN AND PROCESS FOR PRODUCING THEM (54) Bezeichnung: BUDESONID-PELLETS MIT KONTROLLIERTEM FREIGABEPROFIL UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG (57) Abstract The objects of the invention are budesonide pellets with a controlled release pattern containing, from the inside to the outside: a) neutral pellets; b) an active principle layer of micronised budesonide and one or more water-soluble auxiliaries; c) a lacquer coating (I) consisting of 80 to 97 % lacquers insoluble in gastric juices but soluble in intestinal juices and 3 to 20 % lacquers insoluble in both gastric and intestinal juices; and d) a lacquer coating (II) of 100 % gastric and intestinal juices-insoluble lacquers. The invention also relates to a process for producing budesonide pellets with a controlled release pattern. (57) Zusammenfassung Gegenstand der Erfindung sind Budesonid-Pellets mit kontrolliertem Freigabeprofil, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie von innen nach aussen a) Neutralpellets, b) eine Wirkstoffschicht aus mikronisiertem Budesonid und einem oder mehreren wasserlöslichen Hilfsstoffen, c) eine Lackschicht (I) aus 80 bis 97 % magensaftunlöslichen, darmsaftlöslichen Lacken und 3 bis 20 % magen- und darmsaftunlöslichen Lacken, und d) eine Lackschicht (II) aus 100 % magen- und darmsaftunlöslichen Lacken enthalten. Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Budesonid-Pellets mit kontrolliertem Freigabeprofil.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Beschreibung

Budesonid-Pellets mit kontrolliertem Freigabeprofil und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft Budesonid-Pellets mit kontrolliertem Freigabeprofil und ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Insbesondere betrifft sie Budesonid-Pellets mit einer freigabe-steuernden Membran aus zwei separaten Lackschichten.

Budesonid (16 α , 17-Butylidendioxy-1 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion) ist ein hochaktives Corticosteroid, das sich als außerordentlich wirksam zur Behandlung inflammatorischer Prozesse des mittleren und tieferen Intestinaltraktes gezeigt hat. So bewirkte Budesonid in oraler Slow-release-Form eine Remission der aktiven Morbus Crohn und besitzt geringe Nebenwirkungen auf die Nebennierenrindenfunktion (vgl. die Pilotstudie in "Der Kassenarzt, 13, Seiten 34 bis 37, 1993). Eine Übersicht über die pharmakologischen Eigenschaften und die therapeutische Wirksamkeit von Budesonid bei Asthma und Rhinitis ist in "Drugs 44(3), 375-407, 1992" angegeben. Budesonid wird wenig resorbiert und unterliegt einem starken first-pass-Effekt. Da entzündliche Prozesse oft größere Abschnitte des Intestinaltraktes befallen, ist eine Arzneiform gefragt, die sich reproduzierbar über weite Bereiche des Darms ausbreitet und dabei erst dort den Wirkstoff freisetzt.

Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Arzneimittels, das eine optimale Verteilung der geringen

Wirkstoffmenge (1 bis 3 mg/Dosis) am Entzündungsort gewährleistet. Ferner soll der Wirkstoff weder im Magen noch im Duodenum bzw. dem proximalen Jejunum freigesetzt werden, sondern ab dem mittleren Jejunum. Ab diesem Abschnitt soll die Freisetzung relativ schnell (ca. 80 bis 90% in 2 Stunden) sein und sich deutlich von einer Retardform (z.B. 90% Freigabe in 6 bis 8 Stunden) unterscheiden.

Weiterhin soll ein reproduzierbarer Wirkungseintritt durch rasche Passage des Arzneimittels durch den Magen gewährleistet werden.

Nach Ablösen einer freigabesteuernden Hülle soll sich der schwerlösliche, sehr fein mikronisierte Wirkstoff rasch im Darmsaft resuspendieren und an der entzündeten Mucosa seine Wirkung entfalten. Weiterhin soll ein Verfahren zur Herstellung der Pellets zur Verfügung gestellt werden.

Diese Aufgabe wird am besten von Pellets, abgefüllt z.B. in Hartgelatine kapseln, gelöst. Nach dem Zerfall der Kapsel im Magen werden sie entsprechend der im Magen gerade herrschenden Motilitätsphase in den Darm ausgestoßen. Dadurch tritt ein Verteilungseffekt ein und der Wirkstoff kann an größeren Bereichen der Darmschleimhaut seine Wirkung entfalten als eine Einzeldosisform.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Budesonid-Pellets mit kontrolliertem Freigabeprofil erhalten werden können, wenn der Wirkstoff von einer freigabesteuernden Membran aus zwei separaten Lackschichten, einer Lackschicht I aus 80 bis 97% magensaftunlöslichen, darmsaftlöslichen Lacken und 3 bis 20% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken, und einer Lackschicht II aus 100% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken, umhüllt ist.

Gegenstand der Erfindung sind somit Budesonid-Pellets mit kontrolliertem Freigabeprofil, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie von innen nach außen

- a) Neutralpellets
 - b) eine Wirkstoffschicht aus mikronisiertem Budesonid und einem oder mehreren wasserlöslichen Hilfsstoffen,
 - c) eine Lackschicht I aus 80 bis 97% magensaftunlöslichen, darmsaftlöslichen Lacken und 3 bis 20% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken in einer Menge von 4-16 Gew.-%, bezogen auf die lackierten Wirkstoffpellets (bevorzugt 8-12%), und
 - d) eine Lackschicht II aus 100% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken,
- enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Budesonid-Pellets mit kontrolliertem Freigabeprofil, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man mikronisiertes Budesonid als Wirkstoff in einem Lösungsmittelgemisch aus Alkohol:Wasser von 0:100 bis 20:80 unter Zugabe eines oder mehrerer wasserlöslicher Hilfsstoffe suspendiert, die Suspension auf Neutralpellets aufsprüht, nach Trocknen eine Lacksuspension I aus 80 bis 97% magensaftunlöslichen, darmsaftlöslichen Lacken und 3 bis 20% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken aufsprüht, und nach Trocknen eine Lacksuspension II aus 100% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken aufsprüht und die Wirkstoffpellets trocknet.

Bevorzugt enthalten die Pellets 75-95 Gew.-% Neutralpellets, 0,4-20 Gew.-% der Wirkstoffschicht, 4-16 Gew.-% (bevorzugter 8-12 Gew.-%) der Lackschicht I und 0,1-3 Gew.-% (bevorzugter 0,5-1 Gew.-%) der Lackschicht II jeweils bezogen auf lackierte Wirkstoffpellets.

Bevorzugt enthält die Lackschicht I Eudragit L, Eudragit S, Eudragit RS und Eudragit RL, die Lackschicht II Eudragit RL und Eudragit RS. Dabei beträgt in der Lackschicht I der Gehalt an Eudragit L 20 bis 77%, bevorzugt 40 bis 50%, an Eudragit S 20 bis 77%, bevorzugt 40 bis 50%, an Eudragit RS, Eudragit RL 3 bis 20%, bevorzugt 6 bis 12%, wobei die Summe aus Eudragit L und Eudragit S 80 bis 97% beträgt. Der Gehalt an Eudragit RL und Eudragit RS in der Lackmembran II beträgt 100%, wobei der Anteil an RL 0-100% und des RS 100-0% beträgt.

Der Gehalt an mikronisiertem Budesonid pro Dosiseinheit beträgt 0,5-20 mg, bevorzugt 0,5-5 mg, bevorzugter 0,6-3 mg. Dies entspricht 0,1-20 Gew.-%, bevorzugt 0,1-5 Gew.-%, bevorzugter 0,2-3 Gew.-% Budesonid, bezogen auf die lackierten Wirkstoffpellets. Dabei enthält eine Dosiseinheit ca. 150-750 einzelne Pellets. Die Teilchengröße des mikronisierten Budesonids beträgt 5 bis 25 μm , bevorzugt ca. 10 Mikrometer (μm).

Um hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen und die Ausbreitung des Wirkstoffes über einen möglichst weiten entzündeten Darmbereich zu erzielen, wurde die Wirkstoffdosis auf hunderte von selbstständigen freigabesteuernden ca. 1 mm großen Arzneiformen (Pellets) verteilt (Pelletsverteilungseffekt). Bevorzugt ist die Wirkstoffmenge auf etwa 250 einzelne Pellets verteilt. Dabei enthält ein Pellet 0,003 mg bis 0,1 mg, bevorzugt 0,004 mg Budesonid. Die Pellets werden geeigneterweise zu Einzeldosiseinheiten zusammengefaßt. Dazu können sie von jeder beliebigen pharmazeutisch verträglichen Umhüllung umgeben sein. Die Pellets können dabei in Form von Kapseln, Tabletten, als Granulat oder in Form von Briefchen vorliegen, die in herkömmlicher Weise formuliert worden sind. Ferner können die Arzneimittel Formulierungshilfsmit-

tel wie Suspendierungs-, Stabilisierungs- und/oder Dispergierungsmittel enthalten.

Bei Eudragit L und S handelt es sich um Acryl-/Methacrylsäure-Copolymere mit Carboxylgruppen, wodurch diese Lacke über pH 5,8 bzw. 6,8 löslich werden.

Genauer ist Eudragit L eine Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) mit einem Molverhältnis von 1:1 und einem Molekulargewicht von 135.000 oder eine Poly(ethylacrylat, methacrylsäure) mit einem Molverhältnis der monomeren Einheiten von 1:1 und einem Molekulargewicht von 250.000. Eudragit S ist ein Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) mit einem Molverhältnis der monomeren Einheiten von 1:2 und einem Molekulargewicht von 135.000.

Eudragit RS und RL sind Acryl-/Methacrylsäure-Copolymere mit quaternären Ammoniumgruppen. Sie sind im pH-Bereich 1 bis 7 unlöslich aber quellbar und unterliegen einer abgestuften Erosion.

Genauer ist Eudragit RL ein Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylamonioethylmethacrylatchlorid) mit einem Molverhältnis der monomeren Einheiten von 1:2:0,2 und einem Molekulargewicht von 150.000. Eudragit RS ist ein Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylamonioethylmethacrylatchlorid) mit einem Molverhältnis von 1:2:0,1 und einem Molekulargewicht von 150.000.

Zur Herstellung von Wirkstoffpellets rührt man normalerweise den Wirkstoff mit einem Klebstoff in einer alkoholischen Flüssigkeit an und sprüht diese Suspension bzw. Lösung auf sogenannte Starterpellets auf. Diese Starterpellets können beliebige pharmazeutisch verwendbare Neutralpellets wie Zucker/Maisstärkekügelchen sein. Gegebenenfalls können weitere

Hilfsstoffe und Formulierungshilfsmittel, die einem Fachmann bekannt sind, verwendet werden. Die Überprüfung der Wirkstofffreigabe ergab jedoch völlig unbefriedigende Wirkstofffreisetzung. Selbst nach 4 Stunden im künstlichen Darmsaft war noch nicht 80% des Wirkstoffes gelöst (siehe Vergleichsbeispiel 1). Offensichtlich wird der Wirkstoff durch die genannten Lösungsmittel angelöst und bildet auf den Pellets eine zusammenhängende schwerlösliche Schicht. Dieses Verhalten ist völlig ungewöhnlich, da nur 3 mg Wirkstoff auf 300 mg Starterpellets (1%) aufgetragen wurde.

Auch Versuche mit Wasser, in dem sich der Wirkstoff praktisch nicht löste, führten zu unbefriedigenden Freisetzungen (Vergleichsbeispiel 2). Überraschenderweise konnte die gewünschte rasche Wirkstofffreisetzung dadurch gefunden werden, daß man den Wirkstoff in einem Lösungsmittelgemisch von Alkohol:Wasser von 0:100 bis 20:80 suspendiert und mindestens auf einen Teil Wirkstoff 2 Teile eines wasserlöslichen Hilfsstoffes zufügt. Besonders vorteilhaft hat sich hier das Verhältnis 1 Teil Budesonid:4 Teile α -Lactose-Monohydrat erwiesen. Auch andere Hilfsstoffe wie Saccharose, Sorbit, Mannit, Mononatriumcitrat usw. sind geeignet (Beispiel 1).

Aus wirtschaftlichen Überlegungen sollte eine freigabesteuernde Membran auf den Pellets nicht mehr als 20% des Pelletgewichtes ausmachen.

Untersuchungen mit den üblichen magensaftresistenten Lacken wie Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und Eudragit L zeigten jedoch, daß bei der Prüfung der Wirkstofffreigabe bei pH 6,8 eine zu rasche Freisetzung selbst bei 20% Lack eintritt. Infolge der großen Oberfläche der Pellets erfolgt die Lackablösung so rasch, daß die aus den klinischen Untersuchungen begründete Freisetzung von

- 7 -

0 bis 2 Stunden	pH 1,2	0% Wirkstofffreigabe
15 min	pH 6,8	max. 5% Wirkstofffreigabe
120 min	pH 6,8	min. 90% Wirkstofffreigabe

bei weitem nicht erreichbar war. In allen Fällen betrug die Freisetzung nach 15 min bei pH 6,8 bereits mehr als 50%. Außerdem war die Lackmenge unbefriedigend hoch (20%).

Auch die Kombination des Eudragit L mit dem sich erst bei pH 7,0 lösenden Eudragit S ergab unbefriedigende Ergebnisse. Selbst bei dem Verhältnis Eudragit S:Eudragit L von 8:2 konnte die Forderung (max. 5% nach 15 min) nicht erreicht werden (Vergleichsbeispiel 3).

Durch den Zusatz einer dritten Komponente, dem Eudragit RS, tritt bei wirtschaftlich vertretbaren Lackmengen (ca. 10 bis 15%) eine deutliche Reduzierung der Wirkstofffreigabe bei pH 6,8 ein. Bei pH 6,8 wird bei einer Lackmenge von 13,5% (Eudragit L:Eudragit S:Eudragit RS 46,5:46,5:7) nur noch 5 bis 10% innerhalb der ersten 15 min freigesetzt. Erhöht man den Eudragit RS-Anteil auf 12%, so erreicht man zwar die Reduzierung der Freigabe unter 5% nach 15 min, jedoch die Lackablösung verringert sich überraschenderweise so stark, daß nach 120 min erst ca. 70% freigesetzt sind (Beispiele 2 und 3). Es ist also offensichtlich, daß jede Wirkstofffreigabereduzierung in den ersten 15 min den Charakter der Lackmembran in der Weise verändert, daß die biologisch wichtige Freisetzungsforderung von mind. 90% nach 120 min nicht mehr erreichbar ist. Das aus medizinischen Gründen notwendige obige Freigabeprofil kann überraschenderweise durch eine separate zweite Lackmembran realisiert werden.

Dazu erhalten die nach Beispiel 4 hergestellten Pellets eine zweite Lackmembran aus Eudragit RL. Die Menge beträgt 0,1-3% (bezogen auf die lackierten Wirkstoffpellets). Wie das Bei-

spiel 4 beweist, beträgt die Wirkstofffreigabe nach 15 min 0%, nach 60 min aber bereits 81% und nach 120 min 96%. Die zweite Lackmembran ist erfindungswesentlich, da sie die Freigabe nach 15 min auf 0% drückt, ohne die Freigabe nach 120 min wesentlich zu reduzieren. Dieses komplizierte Freigabeprofil kann man mit einer der Mischungen gemäß den Vergleichsbeispielen nicht erreichen. Die zweite Lackmembran besteht aus Eudragit RL oder RS bzw. aus Mischungen beider Lacke.

Die genannten Lacke werden wie üblich in Alkoholen wie Ethanol, Isopropanol und in Aceton gelöst. In der Regel werden ca. 10% Weichmacher (auf Lacktrockensubstanz bezogen) wie Triacetin oder Dibutylphthalat und Talk den Lacklösungen zugesetzt. Die Lacksuspensionen versprüht man in der Regel mit Zweistoffdüsen in geeigneten Coatinggeräten.

Der Herstellungsablauf ist in dem in Figur 1 gezeigten Ablaufsschema dargestellt. Im Prinzip handelt es sich um das Aufziehen des Wirkstoffs auf inerte Starterpellets, das Überziehen der Pellets mit pH-abhängig löslichen bzw. unlöslichen Lacken und das Verkapseln der Pellets.

Bei der Herstellung der Wirkstoffpellets muß von Charge zu Charge mit Gehaltsabweichungen in der Größenordnung 5 bis 10% gerechnet werden. Diese Abweichungen machen es erforderlich, den Wirkstoffgehalt der Pellets vor dem Kapsulieren zu bestimmen und entsprechend bei der Füllung der Kapseln zu berücksichtigen. Das Kapselfüllgewicht eines Ansatzes errechnet sich aus dem Ergebnis des Budesonid-Gehaltsbestimmungen jeder Pellet-Charge. Mit der entsprechenden Menge Neutralkügelchen wird das Gewicht erforderlichenfalls eingestellt.

Die Erfindung wird anhand der nachstehenden Beispiele näher erläutert

Vergleichsbeispiel 1

Die Wirkstofffreisetzung erfolgt unter nachfolgenden Bedingungen:

Paddle-Methode (USP XX II)

75 UpM, 37 +/- 0,5 Grad Celsius

Medien:

pH 1,2: 2 g Natriumchlorid und 6,4 g HCl 37%ig pro 1000 ml Wasser

pH 6,8: 28 g Dinatriumhydrogenphosphat, wasserfrei und 4,34 g Zitronensäure pro 1000 ml Wasser; auf pH 6,8 eingestellt. In 1000 ml des Puffers werden 1,0 g Myrj 53 gelöst.

Zusammensetzung der Pellets:

Neutralpellets	(1)	10,0 kg
Plasdone K 25	(2)	0,1 kg
Talk	(3)	0,4 kg
Budesonid, mikron.	(4)	0,1 kg

		10,6 kg

Die Komponente 2 wird in 8 kg Ethanol/Wasser 8:2 gelöst und die Komponenten 3 und 4 mit einem Ultra-Turrax suspendiert. Die Suspension wird in einem Kessel mittels einer Zweistoffdüse auf die rotierenden Neutralpellets aufgesprüht.

- 10 -

Wirkstofffreigabe:

	pH 1,2	pH 6,8
15 min	24%	18%
30 min	45%	43%
60 min	59%	61%
120 min	67%	69%
180 min	74%	73%

Vergleichsbeispiel 2

Gemäß Vergleichsbeispiel 1 werden Budesonid-Wirkstoffpellets hergestellt mit dem Unterschied, daß der Wirkstoff und das Talk in einer wässrigen Plasdone-Lösung (ca. 8 kg) suspendiert und auf die Neutralpellets aufgesprüht wird.

Wirkstofffreigabe:

	pH 6,8
15 min	34%
30 min	48%
60 min	58%
120 min	65%
180 min	69%

Ergebnis:

Die Vergleichsbeispiele 1 und 2 zeigen, daß die medizinisch notwendige Freigabe bei pH 6,8 von mind. 90% nach 120 min mit diesen Pellets nicht realisierbar ist.

- 11 -

Beispiel 1

Neutralpellets	(1)	10,0kg
Plasdone K 25	(2)	0,1 kg
Talk	(3)	0,4 kg
α -Lactosemonohydrat	(4)	0,4 kg
Budesonid, mikronisiert	(5)	0,1 kg

Die Komponente 2 wird in 3,3 kg Wasser/Ethanol 9:1 gelöst und die Komponenten 3 bis 5 mit dem Ultra-Turrax suspendiert. In einem rotierenden Kessel sprüht man diese Suspension auf die Neutralpellets mittels einer Zweistoffdüse.

Wirkstofffreigabe:

	pH 1,2	pH 6,8
15 min	89,6%	88,7%
30 min	98,1%	98,4%
60 min	99,3%	98,8%
120 min	99,5%	99,1%

Ergebnis:

Die Wirkstoffpellets geben den Wirkstoff unabhängig vom pH-Wert optimal rasch frei.

Vergleichsbeispiel 3

Wirkstoffpellets nach Beispiel 1 werden wie folgt besprüht:

Wirkstoffpellets	(1)	5,50 kg
Eudragit S	(2)	0,97 kg
Eudragit L	(3)	0,24 kg
Dibutylphthalat	(4)	0,12 kg

- 12 -

Talk (5) 1,00 kg

Die Komponenten 2, 3, 4 werden in 15 kg Isopropanol/Wasser 95:5 gelöst und Talk einsuspendiert.

In einem rotierenden Kessel wird diese Lacksuspension auf 5,5 kg Wirkstoffpellets aufgesprüht (Lackmenge 22%, bezogen auf Starterpellets).

Wirkstofffreigabe:

pH 1,2		pH 6,8	
60 min	0%	15 min	42%
120 min	0%	30 min	83%
		60 min	96%

Die Pellets werden zuerst 120 min bei pH 1,2 gerührt und dann über ein Sieb quantitativ in die Pufferlösung pH 6,8 überführt.

Ergebnis:

Mit wirtschaftlich vertretbaren Lackmengen ist die gewünschte Freigabe von max. 5% nach 15 min bei pH 6,8 nicht realisierbar (Lackkombination Eudragit S:Eudragit L 8:2).

Beispiel 2

Exakt nach Vergleichsbeispiel 3 werden 5,5 kg Wirkstoffpellets nach Beispiel 1 mit folgender Lackkombination besprüht:

Eudragit S	0,345 kg
Eudragit L	0,345 kg
Eudragit RS	0,052 kg

- 13 -

Dibutylphthalat	0,070 kg
Talk	0,075 kg

Die Lackkomponenten (Eudragit S:Eudragit L:Eudragit RS 46,5:46,5:7) löst man in 8,5 kg Isopropanol/Wasser 9:1 und verfährt weiter nach Vergleichsbeispiel 3.

Wirkstofffreigabe:

pH 1,2		pH 6,8	
60 min	0%	15 min	9,5%
120 min	0%	30 min	43,0%
		60 min	75,0%
		120 min	96,5%

Ergebnis:

Die Wirkstofffreigabe nach 15 min bei pH 6,8 ist gegenüber Vergleichsbeispiel 3 deutlich gesenkt, erreicht jedoch nicht den notwendigen Wert von max. 5% nach 15 min bei pH 6,8. Die Freisetzung nach 120 min liegt über der Toleranz (mind. 90% nach 120 min).

Beispiel 3

Exakt nach Beispiel 2 werden Wirkstoffpellets nach Beispiel 1 mit nachfolgender Lackkombination besprüht:

Eudragit S	0,327 kg
Eudragit L	0,327 kg
Eudragit RS	0,089 kg
Dibutylphthalat	0,070 kg
Talk	0,075 kg

- 14 -

Die Lackkomponenten (Eudragit S:Eudragit L:Eudragit RS 44:44:12) löst man in 8,5 kg Isopropanol/Wasser 9:1 und verfährt weiter nach Beispiel 2.

Wirkstofffreigabe:

pH 1,2		pH 6,8	
60 min	0%	15 min	2,4%
120 min	0%	30 min	26,4%
		60 min	56,3%
		120 min	78,1%
		180 min	89,8%

Ergebnis:

Die Erhöhung des Eudragit RS-Anteils auf 12% drückt die Freisetzung unter 5% nach 15 min bei pH 6,8, die Freisetzungsanforderung nach 120 min (mind. 90%) wird jedoch deutlich verfehlt.

Beispiel 4

Exakt nach Beispiel 3 werden 5,5 kg Wirkstoffpellets nach Beispiel 1 mit nachfolgenden Lackschichten besprüht:

Lackschicht I

Eudragit S	0,304 kg
Eudragit L	0,304 kg
Eudragit RS	0,052 kg
Dibutylphthalat	0,065 kg
Talk	0,065 kg

- 15 -

Die Lackkombination (Eudragit S:Eudragit L:Eudragit RS 46:46:8) löst man in 7,6 kg Isopropanol/Wasser 9:1 und verfährt nach Vergleichsbeispiel 3. Die Lackmenge beträgt 12%.

Wirkstofffreigabe:

pH 1,2

60 min	0%
120 min	0%

pH 6,8

15 min	14,4%
30 min	49,0%
60 min	84,0%
120 min	98,4%

Lackschicht II

Eudragit RL	0,060 kg
Dibutylphthalat	0,070 kg
Talk	0,100 kg

Eudragit RL löst man in 3,66 kg Isopropanol/Wasser 9:1 und fügt den Weichmacher und Talk mittels Ultra-Turrax zu. Die Lacksuspension sprüht man in einem Kessel auf die mit der Lackschicht I versehenen Pellets.

Wirkstofffreigabe:

pH 1,2

60 min	0%
120 min	0%

pH 6,8

15 min	0%
30 min	28%
60 min	81%
120 min	97%

Ergebnis:

Die zweite Lackschicht (0,92% Eudragit RL bezogen auf lackierte Wirkstoffpellets) reduziert wie gefordert die Freigabe nach 15 min bei pH 6,8 auf 0% ohne die Freisetzungsforderung (120 min mind. 90%) zu verfehlen. Die Kombination zweier Lackschichten erweist sich zur Freigabesteuerung wesentlich besser als Lackkombinationen der erwähnten Lacke.

Beispiel 5

Es werden nach Beispiel 1 Wirkstoffpellets mit der dreifachen Wirkstoffmenge hergestellt.

Neutralpellets	10,0 kg
Plasdone	0,1 kg
Talk	0,4 kg
α -Lactosemonohydrat	1,2 kg
Budesonid, mikron.	0,3 kg

	12,0 kg

Diese Pellets werden wie beschrieben mit nachfolgenden Lackschichten besprüht:

Lackschicht I

Eudragit S	0,49 kg
Eudragit L	0,49 kg
Eudragit RL	0,22 kg
Dibutylphthalat	0,12 kg
Talk	0,18 kg

- 17 -

Lackschicht II

Eudragit RS	0,081 kg
Dibutylphthalat	0,01 kg
Talk	0,01 kg

Wirkstofffreigabe:

pH 1,2

pH 6,8

60 min	0%	15 min	1,8%
120 min	0%	60 min	75,3%
		120 min	92,9%

Ergebnis:

Mit der Lackkombination (Lackschicht I) Eudragit S:Eudragit L:Eudragit RL 41:41:18 (Lackmenge 10%) und der Lackschicht II mit 0,59% Eudragit RS erhält man ebenfalls das medizinisch notwendige Freigabeprofil.

Beispiel 6

Budesonid-Kapseln 3 mg

Zusammensetzung

	<u>mg/Kapsel</u>	<u>Funktion</u>
1) Budesonid, mikr.	3,0	Wirkstoff
2) Neutralpellets 1,0-1,18 mm	300,0	Starterkügelchen
3) Lactose-Monohydrat	12,0	Füllstoff
4) Plasdone K 25 mittleres MG 25000	0,9	Bindemittel
5) Eudragit L	18,3	Lack
6) Eudragit S	18,3	Lack
7) Eudragit RS	3,0	Lack

- 18 -

8) Eudragit RL	2,1	Lack
9) Dibutylphthalat	4,2	Weichmacher
10) Talk	44,7	Trennmittel

Kapselinhalt 406,5

11) Hartgelatine-Kapsel 77,0

Gr. I

12) Wasser*, gereinigt ca. 69 mg

13) Isopropanol* ca. 409 mg

Kapsel-Gesamtgewicht 483,5

*) flüchtige Bestandteile

Beispiel 7

Lackierte Wirkstoffpellets

nach Beispiel 6	(1)	1,35 kg
Mikrokristalline Cellulose	(2)	4,00 kg
Lactose, direkt tablettierbar	(3)	1,60 kg
Siliciumdioxid	(4)	0,10 kg
Magnesiumstearat	(5)	0,10 kg

		7,15 kg

Die Komponenten (2) bis (4) werden durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,0 mm gesiebt, dann wird die Komponente (1) hinzugefügt und es wird 10 Minuten lang vermischt. Anschließend wird die Komponente (5) hinzugegeben und es wird nochmals 5 Minuten lang gemischt. Das Gemisch wird zu Tabletten mit einem Durchmesser von 13 mm verpreßt. Das Gewicht der Tablette beträgt 715 mg, der Gehalt an Budesonid 1

- 19 -

mg. Die Tablette zerfällt nach 2 Minuten unter Freisetzung der lackierten Budesonidwirkstoffpellets.

Beispiel 8

Lackierte Wirkstoffpellets

nach Beispiel 6	(1)	8,13 kg
Sorbit Instant-Granulat	(2)	40,00 kg
Natriumcarboxymethylcellulose	(3)	2,15 kg
Zitronensäure	(4)	0,90 kg
Zitronenaroma	(5)	0,82 kg

		52,00 kg

Die Komponenten (2) bis (4) werden durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,0 mm gesiebt und zusammen mit der Komponente (1) 15 Minuten lang vermischt. Das Gemisch wird in Beuteln zu je 2,6 g abgefüllt.

Vor Gebrauch wird ein Beutel in einem Glas Wasser unter Rühren suspendiert. Es entsteht ein gut schmeckendes Getränk, bei dem die Pellets infolge der Viskositätserhöhung kaum sedimentieren. Ein Beutel enthält 406,5 mg Pellets, was 3 mg Budesonid entspricht.

Beispiel 9

Es wurden 375.000 Hartgelatine kapseln mit den erfindungsgemäßen Budesonid-Pellets zu je 3 mg Budesonid hergestellt. Das Freigabeprofil wurde gemäß Vergleichsbeispiel 1 ermittelt. Die folgenden Werte wurden erhalten:

2h	pH 1,2	0%
15 min	pH 6,8	0%
30 min	pH 6,8	~55%
60 min	pH 6,8	>90%

Ansprüche

1. Budesonid-Pellets mit kontrolliertem Freigabeprofil, dadurch gekennzeichnet, daß sie von innen nach außen
 - a) Neutralpellets
 - b) eine Wirkstoffschicht aus mikronisiertem Budesonid und einem oder mehreren wasserlöslichen Hilfsstoffen,
 - c) eine Lackschicht I aus 80 bis 97% magensaftunlöslichen, darmsaftlöslichen Lacken und 3 bis 20% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken, und
 - d) eine Lackschicht II aus 100% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken, enthalten.

2. Budesonid-Pellets mit kontrolliertem Freigabeprofil nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie von innen nach außen
 - a) 75 bis 95 Gew.-% Neutralpellets,
 - b) 0,4 bis 20 Gew.-% einer Wirkstoffschicht aus mikronisiertem Budesonid und einem oder mehreren wasserlöslichen Hilfsstoffen,
 - c) 4 bis 16 Gew.-% einer Lackschicht I aus 80 bis 97% magensaftunlöslichen, darmsaftlöslichen Lacken und 3 bis 20% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken, und
 - d) 0,1 bis 3 Gew.-% einer Lackschicht II aus 100% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken, jeweils bezogen auf lackierte Wirkstoffpellets, enthalten.

- 21 -

3. Pellets nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lackschicht I Eudragit[®] L, Eudragit[®] S, Eudragit[®] RS und Eudragit[®] RL enthält.
4. Pellets nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Lackschicht II Eudragit[®] RL und Eudragit[®] RS enthält.
5. Pellets nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Lackschicht I 20 bis 77% Eudragit[®] L, 20 bis 77% Eudragit[®] S, 3 bis 20% Eudragit[®] RS und Eudragit[®] RL enthält, wobei die Summe aus Eudragit[®] L und Eudragit[®] S 80 bis 97%, beträgt.
6. Pellets nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Lackschicht II 0-100% Eudragit[®] RL und 100-0 % Eudragit[®] RS, enthält.
7. Pellets nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der wasserlösliche Hilfsstoff aus der Gruppe α -Lactose-Monohydrat, Saccharose, Sorbit, Mannit, Mononatriumcitrat ausgewählt ist.
8. Pellets nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Budesonid 0,1-5 Gew.-%, bezogen auf lackierte Wirkstoffpellets, beträgt.
9. Pellets nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße des mikronisierten Budesonids im Bereich von 5 bis 25 μ m liegt.

- 22 -

10. Pellets nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Kapseln, Tabletten oder als Granulat vorliegen.

11. Verfahren zur Herstellung von Budesonid-Pellets mit kontrolliertem Freigabeprofil nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man mikronisiertes Budesonid als Wirkstoff in einem Lösungsmittelgemisch aus Alkohol:Wasser von 0:100 bis 20:80 unter Zugabe eines oder mehrerer wasserlöslicher Hilfsstoffe suspendiert, die Suspension auf Neutralpellets aufsprüht, nach Trocknen eine Lacksuspension I aus 80 bis 97% magensaftunlöslichen, darmsaftlöslichen Lacken und 3 bis 20% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken aufsprüht, und nach Trocknen eine Lacksuspension II aus 100% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken aufsprüht und die Wirkstoffpellets trocknet.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man bis 0,1-5 Gew.-% mikronisiertes Budesonid als Wirkstoff in einem Lösungsmittelgemisch aus Alkohol:Wasser von 0:100 bis 20:80 unter Zugabe eines oder mehrerer wasserlöslicher Hilfsstoffe suspendiert, die Suspension auf Neutralpellets aufsprüht, nach dem Trocknen 4 bis 16 Gew.-% einer Lacksuspension I aus 80 bis 97% magensaftunlöslichen, darmsaftlöslichen Lacken und 3 bis 20% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken, bezogen auf lackierte Wirkstoffpellets, aufsprüht, und nach dem Trocknen 0,1 bis 3 Gew.-% einer Lacksuspension II aus 100% magen- und darmsaftunlöslichen Lacken, bezogen auf lackierte Wirkstoffpellets, aufsprüht und die Wirkstoffpellets trocknet.

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Lacksuspension I Eudragit® L, Eudragit® S, Eudragit® RS und Eudragit® RL enthält.

14. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Lacksuspension II Eudragit® RL und Eudragit® RS enthält.

15. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Lacksuspension I 20 bis 77% Eudragit® L, 20 bis 77% Eudragit® S, 3 bis 20% Eudragit® RS und Eudragit® RL enthält, wobei die Summe aus Eudragit® L und Eudragit® S 80 bis 97% beträgt.

16. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Lacksuspension II 0-100% Eudragit® RL und 100-0% Eudragit® RS, enthält.

17. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der wasserlösliche Hilfsstoff aus der Gruppe α -Lactose-Monohydrat, Saccharose, Sorbit, Mannit, Mononatriumcitrat ausgewählt wird.

18. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß 0,1 bis 5 Gew.-% Budesonid, bezogen auf lackierte Wirkstoffpellets, verwendet werden.

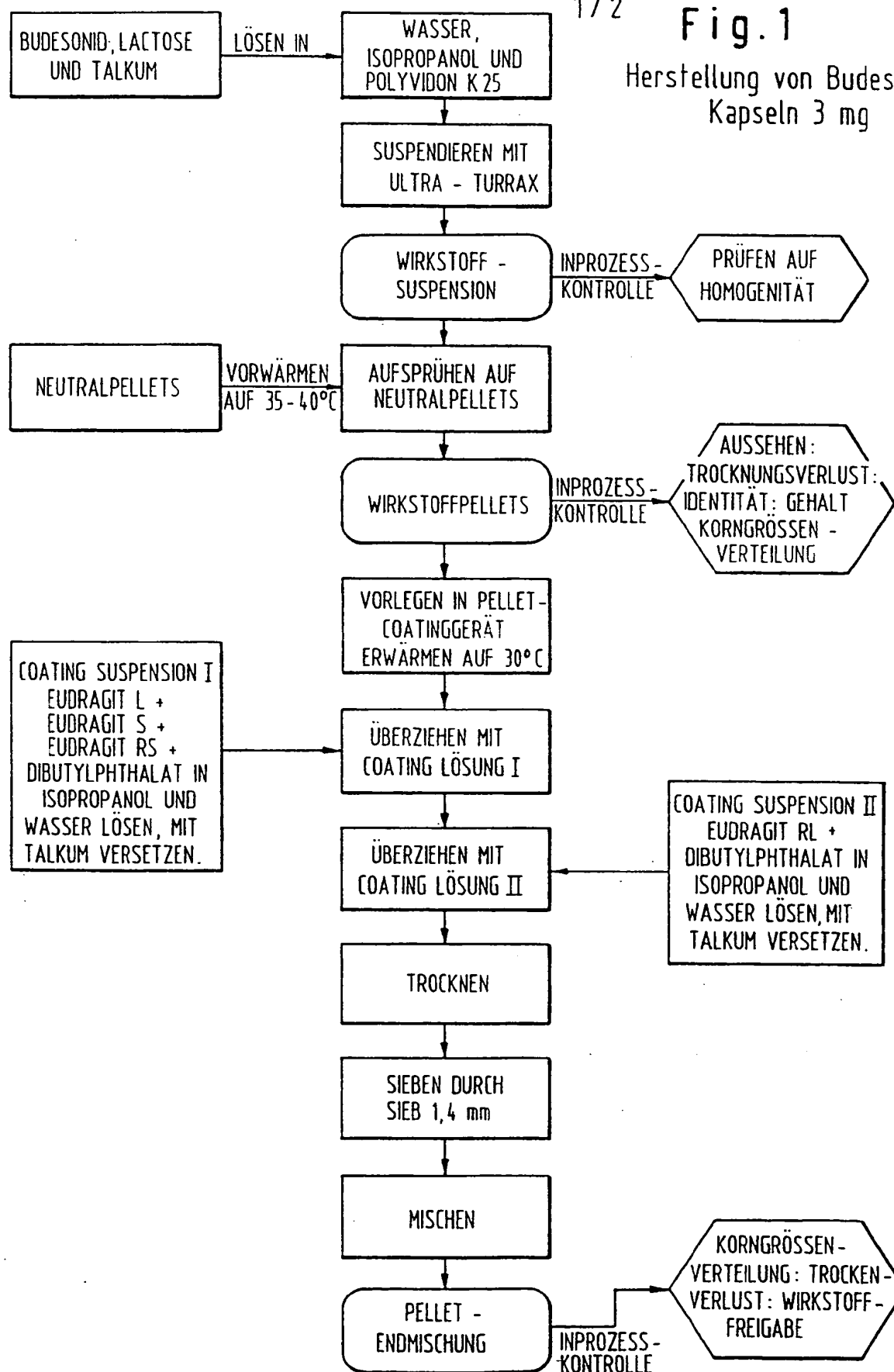
19. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß mikronisiertes Budesonid mit einer Teilchengröße im Bereich von 5 bis 25 μ m verwendet wird.

- 24 -

20. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß man eine geeignete Menge Pellets in Hartgelatine kapseln oder, mit geeigneten Hilfsstoffen in Sachets abfüllt, bzw. mit geeigneten Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt.

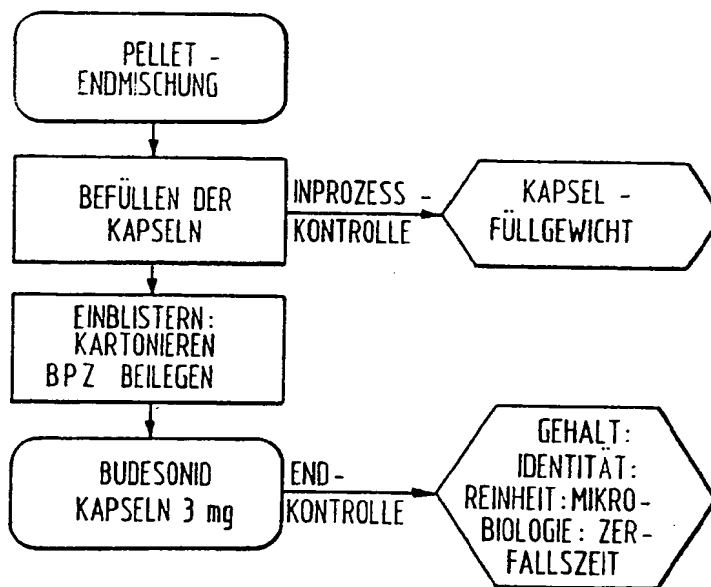
1/2

Fig. 1

Herstellung von Budesonid
Kapseln 3 mg

2 / 2

Fig. 1
(Fortsetzung)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT 94/02531

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K9/54 A61K31/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,91 07172 (AKTIEBOLAGET DRACO) 30 May 1991 see the whole document ---	1-20
Y	EP,A,0 145 558 (ETYPHARM, SOCIÉTÉ ANONYME) 19 June 1985 see page 4, line 28 - page 5, line 24 ---	1-20
A	FR,A,2 453 640 (LABAZ, SOCIÉTÉ ANONYME) 7 November 1980 see page 12 - page 13; example 1 ---	7, 17
A	EP,A,0 453 001 (GIULIANI S.P.A.) 23 October 1991 see the whole document see page 3 - page 4; example 1 --- -/--	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 1994

Date of mailing of the international search report

07.12.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
T/EP 94/02531

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 484 186 (ELAN CORPORATION P.L.C.) 6 May 1992 see page 12 - page 13; examples 3,4 ---	1-20
A	EP,A,0 485 840 (RÖHM GMBH) 20 May 1992 see column 11 - column 12; example 6 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC 94/02531

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9107172	30-05-91	AU-B- 643021 AU-A- 7786491 EP-A- 0502092 JP-T- 5501705	04-11-93 13-06-91 09-09-92 02-04-93
EP-A-0145558	19-06-85	FR-A- 2554718 AU-A- 3613984 CA-A- 1226818 WO-A- 8502114	17-05-85 03-06-85 15-09-87 23-05-85
FR-A-2453640	07-11-80	NONE	
EP-A-0453001	23-10-91	AU-A- 7679891 WO-A- 9116042 EP-A- 0524989 JP-A- 4224517	11-11-91 31-10-91 03-02-93 13-08-92
EP-A-0484186	06-05-92	AU-A- 8696191 CA-A- 2054822 JP-A- 4273820	07-05-92 03-05-92 30-09-92
EP-A-0485840	20-05-92	DE-U- 9015551	12-03-92

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/54 A61K31/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO,A,91 07172 (AKTIEBOLAGET DRACO) 30. Mai 1991 siehe das ganze Dokument ---	1-20
Y	EP,A,0 145 558 (ETYPHARM, SOCIÉTÉ ANONYME) 19. Juni 1985 siehe Seite 4, Zeile 28 - Seite 5, Zeile 24 ---	1-20
A	FR,A,2 453 640 (LABAZ, SOCIÉTÉ ANONYME) 7. November 1980 siehe Seite 12 - Seite 13; Beispiel 1 ---	7,17
A	EP,A,0 453 001 (GIULIANI S.P.A.) 23. Oktober 1991 siehe das ganze Dokument siehe Seite 3 - Seite 4; Beispiel 1 ---	1-20

--/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. November 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07.12.94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PO 94/02531

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 484 186 (ELAN CORPORATION P.L.C.) 6. Mai 1992 siehe Seite 12 - Seite 13; Beispiele 3,4 ---	1-20
A	EP,A,0 485 840 (RÖHM GMBH) 20. Mai 1992 siehe Spalte 11 - Spalte 12; Beispiel 6 -----	1-20

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

Seite 2 von 2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

/EP 94/02531

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9107172	30-05-91	AU-B- 643021 AU-A- 7786491 EP-A- 0502092 JP-T- 5501705	04-11-93 13-06-91 09-09-92 02-04-93
EP-A-0145558	19-06-85	FR-A- 2554718 AU-A- 3613984 CA-A- 1226818 WO-A- 8502114	17-05-85 03-06-85 15-09-87 23-05-85
FR-A-2453640	07-11-80	KEINE	
EP-A-0453001	23-10-91	AU-A- 7679891 WO-A- 9116042 EP-A- 0524989 JP-A- 4224517	11-11-91 31-10-91 03-02-93 13-08-92
EP-A-0484186	06-05-92	AU-A- 8696191 CA-A- 2054822 JP-A- 4273820	07-05-92 03-05-92 30-09-92
EP-A-0485840	20-05-92	DE-U- 9015551	12-03-92